

Microemulsion for cosmetic or pharmaceutical use.**Publication number:** EP0334777 (A1)**Publication date:** 1989-09-27**Inventor(s):** WAGINAIRE LUCIEN; DENIS JOEL**Applicant(s):** GATTEFOSSE ETS SA [FR]**Classification:**

- International: A61K8/06; A61K8/39; A61K9/107; A61Q19/00; B01F17/34;
A61K8/04; A61K8/30; A61K9/107; A61Q19/00; B01F17/34;

- (IPC1-7): A61K7/00; A61K7/48; A61K9/10

- European: A61K8/06C; A61K8/39; A61K9/107D; A61Q19/00

Application number: EP19890420094 19890316**Priority number(s):** FR19880003839 19880318**Also published as:** EP0334777 (B1) FR2628632 (A1) ES2038435 (T3)**Cited documents:** FR2524897 (A1) FR1274354 (A) EP0087062 (A2) EP0216557 (A2)**Abstract of EP 0334777 (A1)**

The microemulsion is of the type containing a water-soluble phase and a lipid phase, comprising, in the form of a mixture: . at least one water-soluble phase, . at least one lipid phase, . at least one surfactant, . at least one cosurfactant, characterised: - in that the surfactant is a mixed ester of glycerol and polyglycerol glycol and represents at least ten per cent (10%) by weight of the mixture; - in that the cosurfactant is a mixed ester of polyglycerol and a liquid fatty acid, which is in the mixture in a smaller proportion than that of the surfactant and represents at least five per cent (5%) by weight of the mixture; - and in that the lipid compound possesses a hydrophilic/lipophilic balance not exceeding three. Use envisaged: pharmaceutical excipients or cosmetological bases.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



⑧

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑨ Numéro de dépôt: 89420064.8

⑨ Int. Cl.4: A 61 K 9/10

⑩ Date de dépôt: 16.03.89

A 61 K 7/00, A 61 K 7/48

⑪ Priorité: 18.03.88 FR 8803839

⑦ Demandeur: GATTEFOSEN S.A.

⑫ Date de publication de la demande:
27.09.89 Bulletin 89/39

36 chemin de Genas
F-69800 Saint Priest (FR)

⑬ Etats contractants désignés:
BE CH DE ES FR GB IT LI NL

⑦ Inventeur: Waginere, Lucien
Le Buclet
F-38460 Champsaur - Cremieu (FR)

Denis, Joel
Route de Charly Vouries
F-69390 Vernaison (FR)

⑧ Mandataire: Laurent, Michel et al
Cabinet LAURENT 20, rue Louis Chirpaz B.P. 32
F-69131 Ecully Cedex (FR)

④ Microémulsion à usage cosmétique ou pharmaceutique.

⑤ Microémulsion à usage cosmétique ou pharmaceutique, du type comportant une phase hydrosoluble et une phase lipidaire comprenant en mélange :
- au moins une phase hydrosoluble,
- au moins une phase lipidaire,
- au moins un agent tensio-actif,
- au moins un agent cotensioactif,
caractérisée :

- en ce que l'agent tensio-actif est un ester mixte de glycérol et de polyéthénoglycol et représente au moins dix pour cent (10 %) en poids du mélange ;
- en ce que l'agent cotensioactif est un ester de polyglycérol et d'un acide gras liquide, qui est dans le mélange en proportion inférieure à celle de l'agent tensio-actif, en représente au moins cinq pour cent (5 %) en poids du mélange ;
- et en ce que le composé lipidaire présente une balance hydrophile/lipophile d'au plus trois.

Application envisagée : excipients pharmaceutiques ou bases cosmétologiques.

Description

MICROEMULSION A USAGE COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE

L'invention concerne une nouvelle microémulsion destinée notamment à être utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou dans la cosmétologie.

Dans la suite de la description et dans les revendications, par "microémulsion", on désigne une solution micellaire homogène transparente, formée de plusieurs constituants, comprenant généralement deux phases non miscibles, à savoir une phase hydro soluble et une phase lipidique. En pratique, ces émulsions qui comportent des particules dont les dimensions sont comprises entre cent et cinq cents angströms, sont toujours composées de quatre constituants, à savoir respectivement :

- . une phase hydro soluble, telle que de l'eau, un alcool, un polyol, du glycérol, voire des mélanges de ces composés ;
- . une phase huileuse, dite aussi lipidique, telle que huiles minérales, végétales, animales ou synthétiques ;
- . au moins un agent tensio actif ;
- . au moins un agent cotensio actif.

Comme on le sait, les "agents tensio actifs" sont des composés chimiques à caractère hydrophile prononcé, destinés à provoquer la formation de micelles. Un agent tensio actif utilisé seul permet seulement de former une solution micellaire.

En revanche, les "agents cotensio actifs", dénommés également parfois agents cosurfactants, sont également des composés chimiques, mais à caractère plus hydrophobe, destinés à provoquer la solubilisation mutuelle des phases aqueuses et huileuses dans une microémulsion.

Comme on le sait, les microémulsions nécessitent l'emploi combiné d'agents tensio actifs et d'agents cotensio actifs.

Les microémulsions ont été largement étudiées pour la récupération du pétrole. Dans ce but, elles contiennent de fortes proportions d'agents tensio actifs agressifs, inutilisables dans les applications pharmaceutiques ou cosmétiques. Dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques, on utilise très largement des émulsions. Toutefois, celles-ci sont composées de particules de dimensions supérieures ou égales à un micromètre. La difficulté réside dans leur formation et surtout dans leur stabilité thermiques et mécaniques.

L'invention pallie ces inconvénients. Elle vise une microémulsion particulièrement adaptée à l'industrie pharmaceutique ou à la cosmétologie, qui soit compatible avec de telles applications, présente une bonne innocuité tant par voie topique, orale, rectale ou transcutanée, et une stabilité thermodynamique, sans commune mesure avec celle des émulsions traditionnelles.

Cette microémulsion à usage pharmaceutique ou cosmétique, du type comportant une phase hydro soluble et une phase lipidique, comprenant essentiellement en mélange :

- . au moins une phase hydro soluble,
- . au moins une phase lipidique,

. au moins un agent tensio actif à base de polyéthylène glycol,

5 . au moins un agent cotensio actif à base de polyglycérol,
se caractérisant :

- en ce que l'agent tensio actif est un ester mixte de glycérol et dudit polyéthylène glycol, et représente au moins dix pour cent (10 %) en poids du mélange ;
- en ce que l'agent cotensio actif est un ester dudit polyglycérol et d'acides gras liquides, qui est dans le mélange en proportion inférieure à celle de l'agent tensio actif, en représentant au moins cinq pour cent (5 %) en poids du mélange;

- et enfin, en ce que le composé lipidique présente une balance hydrophile/lipophile d'au plus trois.

En d'autres termes, l'invention consiste à avoir sélectionné des agents tensio actifs et des agents cotensio actifs particuliers, qui une fois combinés avec une phase hydro soluble et une phase lipidique forment une microémulsion stable, présentant une excellente innocuité, une bonne tolérance cutanée, une quasi absence de toxicité et aucune action dérégente. De la sorte, on peut les utiliser avec succès et sans danger tant dans l'industrie pharmaceutique que dans la cosmétologie. Ainsi, l'invention réside à avoir sélectionné des microémulsions particulières pour l'industrie de la cosmétologie et/ou pharmaceutique, et plus précisément à avoir sélectionné des agents tensio actifs et agents cotensio actifs spécifiques qui, combinés entre eux, permettront de réaliser des microémulsions présentant une excellente innocuité.

35 Dans le description et dans les revendications :

- par "composé à action dérégente", on désigne les composés chimiques destinés à nettoyer par moulage, solubilisation ou déplacement des saillances ou des souillures et possédant un pouvoir émulsifiant élevé ;

- par "bonne tolérance cutanée", on entend une absence ou une faible irritation par application sur la peau ou sur les muqueuses ;

- on dit "qu'un composé présente une quasi-absence de toxicité" lorsque sa dose létale (DL50) est très élevée.

- enfin, par "ester mixte de glycérol et de polyéthylène glycol", on désigne des composés ne présentant que des liaisons esters, à l'exclusion de toutes autres liaisons actives, telles que notamment éthers,

40 50 Le plus généralement, l'agent tensio actif représente au moins quinze pour cent (5 %) en poids du mélange et agent cotensio actif et la proportion d'agent cotensio actif est voisine de la moitié de celle de l'agent tensio actif.

55 Avantageusement, en pratique :

- pour que les produits tensio actifs et/ou cotensio actifs présentent une bonne innocuité, c'est-à-dire une excellente tolérance cutanée, et une quasi-absence de toxicité, ils doivent être préparés avec des matières premières aussi puras que possible et en utilisant des catalyseurs non toxiques et non agressifs et enfin, ils doivent être purifiés ;

- dans l'agent tensio-actif, le polyéthylèneglycol a un poids moléculaire moyen compris entre 100 et 1000 et est de préférence est voisin de 400, ce qui lui confère un caractère non détergent ; comme déjà dit, cet agent tensio-actif doit représenter en poids au moins dix pour cent (10 %) du poids de la microémulsion ; en effet, on a constaté que si ce poids est inférieur à dix pour cent (10 %), on obtient non plus une microémulsion, mais simplement une émulsion traditionnelle, c'est-à-dire opaque, alors que si cette proportion est plus élevée, la dispersion en sera d'autant plus facilitée, mais le coût en sera d'autant plus élevé, sans amélioration proportionnelle ; on obtient des bons résultats avec une proportion d'agent tensio-actif voisin de vingt (20%) ;
- dans l'agent cotensioactif, le polyglycérol a un poids moléculaire compris entre 100 et 1000 et l'acide gras est avantageusement un acide gras liquide, tel que par exemple l'acide oléique ou l'acide isostéarique, seuls ou en mélange ; comme déjà dit, la proportion de cet agent cotensioactif est généralement inférieure à celle de l'agent tensio-actif, mais supérieure à cinq pour cent (5 %), de préférence dix pour cent (10 %) ;
- comme phase lipidique, on utilise tout composé huileux liquide d'usage courant pour les applications pharmaceutiques et/ou cosmétiques, ayant une balance hydrophile/lipophile (HLB) au plus élevée à trois, de préférence voisine de deux ;
- la phase hydrosoluble peut être de l'eau ou tout autre composé à caractère hydrosoluble, tels que les alcools, les polyols, le glycerol., seuls ou en mélange ;
- enfin, la microémulsion peut comporter également :
- . des principes actifs pharmaceutiques que l'on désire introduire ultérieurement en l'état ou en solution dans un solvant approprié ;
- . des agents conservateurs, tels que notamment des agents antiseptiques,
- . des parfums, notamment pour l'application en cosmétologie,
- . des dérivés biologiques ou végétaux,
- . d'autres additifs cosmétiques.

Pour la préparation des émulsions, on a déjà proposé d'utiliser des agents tensio-actifs à base de polyéthylèneglycol ou à base d'ester de polyglycérol et d'acide gras (voir par exemple EPA-0216357 et US-A-4 555 524 et 4 690 774). L'invention ne vise pas ces composés dans leur application comme agents tensio-actifs, mais consiste à avoir déterminé qu'en mélangeant certains de ces composés spécifiques dans des proportions appropriées, à savoir agents tensio-actifs majoritaires mais au moins égal à 10 %, on pouvait préparer des micro-émulsions stables présentant une excellente innocuité, ce que l'on ne savait faire jusqu'alors, à condition également que la balance hydrophile/lipophile (HLB) de la phase lipidique soit au plus élevée à 3 et de préférence voisine de 2.

Le mélange de ces différents composés s'effectue dans des proportions préalablement déterminées par l'expérience, sans précaution particulière ou ordre spécifique, notamment à température

ambiante, sous faible agitation.

La manière dont l'invention peut être réalisée et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation qui suivent, donnés à titre indicatif et non limitatif.

Exemple 1 :

- Dans un bêcher, on mélange à température ambiante :
 - 32,9 grammes d'un agent tensio-actif constitué par un coester en C8/C10 de glycerol et de polyéthylèneglycol de poids moléculaire moyen 400, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "LABRASOL" ;
 - 13,2 grammes d'un agent cotensioactif constitué par un méthyl-2 heptadécanoate de polyglycérol commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "PLUROL ISOSTEARIQUE" ;
 - 41,8 grammes d'eau déminéralisée ;
 - 12,0 grammes de méthyl-2 heptadécanoyle (composé lipidique) de HLB voisin de 2, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "ISOSTEARATE D'ISOSTEARYLE" ;
 - 0,1 gramme d'un agent conservateur antiseptique commercialisé par ROHM et HAAS sous la dénomination "KATHON-CG", et constitué par une solution aqueuse de :
 - . 5-chloro 2-méthyl 4-isothiazoline 3-one
 - . et de 2-méthyl 4-isothiazoline 3-one, complexées par du chlorure de magnésium et stabilisées par du nitrate de magnésium.

A température ambiante, on agite ce mélange à la main pendant vingt minutes environ.

- On obtient alors une microémulsion transparente, fluide et limpide, légèrement teintée en jaune, stable dans une gamme de température comprise entre -20°C et +50°C.

Cette microémulsion convient parfaitement comme excipient pour l'industrie pharmaceutique ou comme base pour la cosmétologie du fait de sa bonne stabilité et de son excellente innocuité cutanée.

Exemple 2 :

Dans un bêcher, on mélange à température ambiante :

- 32,1 grammes de l'agent tensio-actif LABRASOL du Demandeur décrit à l'exemple 1 ;
 - 16,1 grammes du même agent cotensioactif "PLUROL ISOSTEARIQUE" qu'à l'exemple 1 ;
 - 10,7 grammes du composé lipidique décrit à l'exemple 1, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "ISOSTEARATE D'ISOSTEARYLE" ;
 - 2,2 grammes d'huile d'amandes douces ;
 - 1,1 gramme d'huile de germes de céréales ;
 - et enfin 0,5 gramme d'un parfum commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "ROSALEVRE MA 1445".
- On ajoute ensuite à ce mélange :
- 26,8 grammes d'eau déminéralisée ;
 - 8,0 grammes d'un extrait placental aqueux commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "PHYLDERM FILATOV" ;

- 2,4 grammes d'extrait hydroglycolique Calendula, commercialisé le Demandeur sous la dénomination "VEGETOL MCF 774" ;
- enfin, 0,1 gramme de l'agent conservateur antiséptique de l'exemple 1.

Après agitation à la main pendant cinq minutes environ à température ambiante, on obtient une microémulsion limpide de couleur jaune orangée, particulièrement adaptée comme préparation cutanée d'hygiène corporelle.

Exemple 3 :

Dans 22,5 grammes d'eau déminéralisée, on disperse 5,6 grammes d'un composé commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "ATE-LOGLYCANE", et 0,1 gramme du même agent conservateur antiséptique qu'à l'exemple 1.

On ajoute toujours à température ambiante dans cette dispersion :

- 53,1 grammes de l'agent tensio-actif de l'exemple 1 ;
- 9,7 grammes de l'agent cotensioactif de l'exemple 1 ;
- 9,0 grammes du composé lipidique ISOSTEARATE d'ISOSTEARYLE de l'exemple 1.

On mélange doucement à température ambiante pendant cinq minutes.

On obtient une microémulsion stable, limpide, de couleur jaune, utilisable pour des applications capillaires.

Exemple 4 :

Dans 15,5 grammes de propyléneglycol, on mélange :

- 29,9 grammes de l'agent tensio-actif dénommé LABRASOL, décrit à l'exemple 1,
- 42,5 grammes de l'agent cotensioactif dénommé "PLUROL ISOSTEARIQUE", également décrit à l'exemple 1,
- 12,1 grammes de la phase lipidique "ISOSTEARATE d'ISOSTEARYLE", décrite aussi à l'exemple 1.

On mélange à température ambiante pendant cinq minutes sous faible agitation.

On obtient une microémulsion anhydre, stable, limpide, de couleur jaune, utilisable avec succès comme excipient cosmétologique, notamment pour les soins de 35 la peau.

Les microémulsions préparées conformément à l'invention présentent de nombreux avantages. On peut citer :

- grande innocuité, notamment cutanée, transcutanée, rectale ou orale ;
- excellente stabilité aux températures usuelles d'emploi, c'est-à-dire dans une gamme allant de -30 °C à +80 °C ;
- absence de séparation en cas de congélation, ce qui facilite la conservation ;
- amélioration de la biodisponibilité des principes actifs pharmaceutiques ;
- possibilité de stérilisation par la chaleur et par filtration stérilisante.

Ces microémulsions peuvent avoir des présentations variées, telles que microémulsions traditionnelles, mousseuses, formes pressurisées, aérosols, gélules, capsules, ampoules, etc. .

De la sorte, elles peuvent être utilisées avec succès dans toutes les applications cosmétiques ou pharmaceutiques externes cutanées (topiques), internes (orales, rectales, injectables), ou comme supports, vecteurs, excipients à forte compatibilité physiologique.

Revendications

10

1/ Microémulsion à usage cosmétique ou pharmaceutique, du type comportant une phase hydrosoluble et une phase lipidique comprenant en mélange :

- au moins une phase hydrosoluble,
- au moins une phase lipidique,
- au moins un agent tensio-actif à base de polyéthyléneglycol,
- au moins un agent cotensioactif à base de polyglycérol,

caractérisée par :

- en ce que l'agent tensio-actif est un ester mixte de glycérol et dudit polyéthyléneglycol, et représente au moins dix pour cent (10%) en poids du mélange ;

- en ce que l'agent cotensioactif est un ester dudit polyglycérol et d'un acide gras liquide, qui est dans le mélange en proportion inférieure à celle de l'agent tensio-actif, en représentant au moins cinq pour cent (5%) en poids du mélange ;

- en ce que la phase lipidique présente une balance hydrophile/lipophile d'au plus trois.

2/ Microémulsion selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polyéthyléneglycol de l'agent tensio-actif a un poids moléculaire moyen voisin de 400.

3/ Microémulsion selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent cotensioactif est un ester d'un acide gras liquide et d'un polyglycérol ayant un poids moléculaire compris entre 100 et 1000.

4/ Microémulsion selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'acide gras liquide est choisi dans le groupe comprenant l'acide oléique et l'acide isostéarique.

5/ Microémulsion selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la phase lipidique a une balance hydrophile/lipophile voisine de 2.

6/ Microémulsion selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la phase hydrosoluble est choisie dans le groupe comprenant l'eau, les alcools, les polyols, le glycerol, sucre ou en mélange.

7/ Microémulsion selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le mélange comporte également des principes actifs pharmaceutiques, seuls ou en solution dans un solvant.

8/ Microémulsion selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif représente au moins quinze pour cent (15%) en poids du mélange, et en ce que la proportion de l'agent cotensioactif est vol-

sine de la moitié de celle de l'agent tensio-actif.

9/ Microémulsion selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le mélange comporte également des composés choisis dans le groupe constitué par les agents conservateurs, les parfums, les dérivés biologiques ou végétaux, les additifs cosmétiques.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



EP 89 42 0094

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	FR-A-2 524 897 (POLA CHEM. INDUS.) * Revendications; page 8, lignes 7-17 * ---	1-9	A 61 K 9/10 A 61 K 7/00 A 61 K 7/48
Y	FR-A-1 274 354 (E. MAHLER et al.) * Page 3, colonne de gauche, points 1,2; revendications * ---	2,6,7,9	
D,Y	EP-A-0 087 062 (DOLORGIET GmbH & CO.) * Résumé; page 3, alinéa 3; page 3, exemple * & US-A-4 555 524 ---	2,6,7,9	
D,Y	EP-A-0 216 557 (CHESEBROUGH-POND'S) * Page 4, lignes 1-26 *	3-9	
DOMAINE TECHNIQUE RECHERCHE (Int. Cl.4)			
A 61 K			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Exes de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		28-05-1989	BERTE M.J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul V : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			